

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DEN EINFLUSS VON TESTOSTERON AUF DIE
MONOAMINOXYDASE-AKTIVITÄT
IN VERSCHIEDENEN RATTENORGANEN
(IN-VITRO- UND IN-VIVO-VERSUCHE)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

WERNER REH
aus Hannover

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DEN EINFLUSS VON TESTOSTERON AUF DIE
MONOAMINOXYDASE-AKTIVITÄT
IN VERSCHIEDENEN RATTENORGANEN
(IN-VITRO- UND IN-VIVO-VERSUCHE)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

WERNER REH
aus Hannover

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 19. Dezember 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. H. Oepen
Referent:	Prof. Dr. H. Oepen
Correferent:	Prof. Dr. G. Ahrens

I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODEN	2
A)	Art der Versuche	2
B)	Tiermaterial	2
C)	Reagenzien und Substanzen	3
D)	Prinzip der Methode	3
E)	Ausführung der Versuche	4
a)	in - vitro - Versuche	4
b)	in - vivo - Langzeitversuche	5
c)	in - vivo - Kurzzeitversuche	6
F)	Auswertung und graphische Darstellung	6
III.	ERGEBNISSE	7
A)	Einfluß von steigenden Testosteronmengen in - vitro	7
a)	Einzelergebnisse	7
b)	Zusammenfassung	14
B)	Einfluß einmaliger und gleichartig wiederholter Gaben von Testosteron in - vivo	15
a)	Kurzzeit - Vorversuche	16
b)	Einzelergebnisse der Lang- zeitversuche	18
c)	Zusammenfassung	27
C)	Abhängigkeit von der Wirkungsdauer einmaliger Testosterongaben	28
a)	Einzelergebnisse der Kurz- zeitversuche	29
b)	Zusammenfassung	39
D)	Synopse der wesentlichen Ergebnisse	40

IV.	DISKUSSION	41
A)	Stammesspezifische Unterschiede	41
B)	Topographische Unterschiede	41
C)	Einfluß des Geschlechtes	42
D)	Einfluß des Alters	43
E)	Einfluß von Hormonen	43
F)	Allgemeine Anmerkungen	47
V.	ZUSAMMENFASSUNG	48
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	50

I. EINLEITUNG

Die Monoaminoxidase (MAO) ist neben der Acetyltransferase und der Catechol - O - Methyltransferase (COMT) verantwortlich für die Regulierung der Monoaminkonzentration im Organismus. Sie inaktiviert durch oxydative Desaminierung Tyramin, Tryptamin, Serotonin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und andere biogene Monoamine, die teilweise als Vorstufen zu Hormonen und als Teile von Coenzymen biologisch bzw. pharmakologisch wirksam sind.

Durch PARVEZ u. PARVEZ 1972 konnte z.B. eine direkte Abhängigkeit der MAO-Aktivität von Nebennierenrindenhormonen nachgewiesen werden.

Auch der Einfluß von Sexualhormonen auf die MAO-Aktivität im Gehirn bzw. in Organen von Ratten wurde bereits mehrfach erforscht. (SALESDUC et al 1967; ZOLOVICK et al 1966; LEMAY u. BERLINGUET 1967; KAMBERI u. KOBAYASHI 1969) Dabei wurde deutlich, daß eine Zufuhr von Hormonen bzw. eine erhöhte oder verminderte körpereigene Ausschüttung einen Einfluß auf die MAO-Aktivität sowohl im Gehirn als auch in einigen Körperorganen hat. Die Wirksamkeit des Testosterons auf die MAO wurde in - vitro an Schweinehirnhomogenaten (SCHNEIDER 1972) nachgewiesen, ebenso in - vivo an Hunden (STRAEHLER- POHL u. HERZ 1973).

Eine Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Testosteron und der MAO-Aktivität in Hirn und verschiedenen Organen der Ratte soll nun klären, inwieweit auch bei diesem Versuchstier ein Einfluß des Hormones nachweisbar ist und ob Differenzen zwischen in - vivo und in - vitro - Versuchen bestehen.

II. MATERIAL UND METHODEN

A) Art der Versuche

Es wurden drei verschiedene Versuchsreihen durchgeführt:

Zunächst wurde in - vitro der Einfluß von steigenden Mengen Testosteron auf die MAO-Aktivität in Rattenorganhomogenaten untersucht.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde in - vivo der Einfluß von Testosteron in "akuten" und "chronischen" Versuchen getestet.

In der letzten Untersuchungsreihe wurde nach einmaliger Injektion von Testosteron die Abhängigkeit der MAO-Aktivität von der Wirkungsdauer des Hormones kontrolliert.

B) Tiermaterial

Die Ratten wurden bis zu den Versuchen bei Tageslicht und ca. 20^o C Raumtemperatur unter normalen Versuchstierstallbedingungen gehalten. Die Nahrung der Tiere bestand aus dem Trockenfutter "Altromin^R" der Firma Altrogge GmbH, Lage/Lippe. Dieses und Leitungswasser wurden ad libitum gegeben.

Für die in - vitro - Versuche wurden 5 männliche Ratten der Rasse "Spangioli" mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 300 g verwendet. Die bei den Langzeitversuchen benutzten Tiere stammten aus der institutseigenen Zucht. Es wurden für die Versuche 17 weibliche Ratten mit einem Körpergewicht von 250 bis 300 g benutzt.

Die in - vivo - Kurzzeitversuche wurden mit 13 weiblichen Ratten der Rasse "Wistar AF/Hannover" mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca 200 g durchgeführt.

Diese Tiere wurden vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover bezogen.

C) Reagenzien und Substanzen

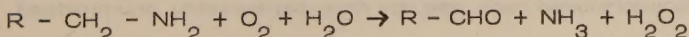
- 1) 0,25 M Rohrzuckerlösung
- 2) Natriumphosphat - Puffer nach Sörensen (ph = 7,8)
- 3) Tyramin, gelöst in Aqua dest. (Konzentration $6 \mu\text{mol/l}$)
- 4) Semikarbazidhydrochlorid, gelöst in Aqua dest. (eingestellter ph = 7,8; Konzentration $25 \mu\text{mol/l}$)
- 5) HClO_4 (0,6 n)
- 6) Aqua bidest
- 7) Rizinusöl
- 8) Testosteron in Rizinusöl gelöst (in kristalliner Form bezogen von der Firma Merck, Darmstadt)

Alle Lösungen wurden im Kühlschrank bei $+ 3^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Vor Beginn der Versuche wurde der ph-Wert der Lösungen nochmals kontrolliert.

D) Prinzip der Methode

Die Bestimmung der MAO-Aktivität erfolgte nach der von POPOV u. Mitarbeitern 1971 angegebenen Methode. Die Monoaminoxidase (MAO) katalysiert die oxydative Desaminierung der Monoamine nach der allgemeinen Formel:



Die dabei entstehenden z.T. flüchtigen und zersetzlichen Aldehyde werden durch den Zusatz von Semicarbazid gebunden und bilden einen stabilen Aldehydsemikarbazon-Komplex. Bei Verwendung von Tyramin als Substrat hat dieser Komplex bei 235 nm ein Extinktionsmaximum. Die Extinktion kann als Maß für die Enzymaktivität herangezogen werden.

Diese Methode wurde von SCHRÖDER, OEPEN und SCHNEIDER u.a. überprüft. Sie stellt eine wenig aufwendige und recht genaue Art der Bestimmung der MAO-Aktivität dar.

E) Ausführung der Versuche

a) in - vitro - Versuche

Zur Durchführung der in - vitro - Versuche wurden die Ratten mit Äther betäubt, (Äther hat nach SCHNEIDER keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität von Rattenorganen) dekapiert und Hirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Milz und Hoden entnommen. Die Organe wurden, nachdem 0,25 M Sucrose im Verhältnis 1 : 3 zugesetzt war, mit einem Glas-homogenisator mit Teflonstempel homogenisiert.

Zu je 2 ml Enzymsuspension (Homogenat und Sucrose) wurden 1,2,3 oder 4 mg Testosteron zugesetzt und 1 h bei 37° C im Wasserbad vorinkubiert. Nach der Erfahrung von OEPEN und SCHNEIDER (mündl. Mitteilung) reicht diese Vorinkubationszeit aus, um eine Wirkung zu erzielen.

Eine Kontrolle ohne Testosteronzusatz wurde der gleichen Behandlung unterworfen.

Die Bestimmung der MAO-Aktivität erfolgte nach der oben angegebenen Methode. Im Einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zu 0,2 ml der Enzymsuspension, die in der ersten Versuchsreihe schon mit Testosteron vorinkubiert war, wurden 2,8 ml Substratlösung (1,5 ml Na-Phosphatpuffer pH 7,8 ; 0,3 ml Aqua bidest; 0,5 ml Semicarbazid und 0,5 ml Tyramin) mit Hilfe einer automatischen Pipette zugesetzt.

Im Leerwert wurde die Enzymreaktion sofort nach Zusatz des Enzyms zum Substrat mit 1,0 ml 0,6 n Perchlorsäure (PCA) gestoppt. Alle Proben und Leerwerte wurden dann 20 min bei 37°C im Wasserbad inkubiert und die Reaktion in den Meßproben anschließend mit je 1,0 ml 0,6 n PCA gestoppt. Die Organproben wurden nun 45 min bei 100 000 x g zentrifugiert. Bei den Hirnproben genügten 10 min bei 2.000 x g. Die Extinktion des Überstandes wurde in einem Spektralphotometer (PMO II der Fa. Zeiss, Oberkochen) bei 235 nm gegen die jeweiligen Leerwerte gemessen. Sie ist ein Maß für die MAO-Aktivität.

b) in - vivo - Langzeitversuche

Im Kurzzeit-Vorversuch wurde zunächst 3 weiblichen Ratten 20 mg/kg Körpergewicht in Rizinus gelöstes Testosteron intramuskulär injiziert. Die Injektion erfolgte mit einer Tuberkulinspritze in die Muskulatur der Hinterbeine der Tiere. Nach einer Stunde wurden die Tiere getötet und die MAO-Aktivität von Hirn, Lunge, Leber, Herz, Niere, Milz und Ovarien bestimmt. Die Methode der MAO-Aktivitätsbestimmung unterschied sich von der oben beschriebenen

nur durch die unterbliebene Vorinkubation.

In den Langzeitversuchen wurde 11 weiblichen Ratten täglich eine intramuskuläre Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht in Rizinus gelöstes Testosteron gegeben. Nach 3, 6, 12 oder 24 Tagen wurden die Tiere jeweils eine Stunde nach der letzten Injektion getötet und die MAO-Aktivität auf die übliche Weise bestimmt.

Drei Kontrollversuche wurden mit Tieren unternommen, die chronisch 6 bzw. 13 Tage lang nur 20 ml /kg Körpergewicht Rizinusöl erhielten.

c) in - vivo - Kurzzeitversuche

In der letzten Versuchsreihe wurde 10 weiblichen Ratten je 40 mg/kg Körpergewicht in Rizinusöl gelöstes Testosteron injiziert. Die Tiere wurden nach 1/2, 1, 2, 4 oder 8 Stunden getötet, die Organe entnommen und die MAO-Aktivität nach der bereits beschriebenen Methode untersucht.

Einer Kontrollgruppe von 3 Tieren wurde nur Rizinusöl intramuskulär gegeben. Hier wurde die MAO-Aktivität nach 1,4 oder 7 Stunden bestimmt.

F) Auswertung und graphische Darstellung

Die in den einzelnen Versuchen gegen die jeweiligen Leerwerte gemessenen Extinktionen wurden arithmetisch gemittelt und die Standardabweichungen berechnet.

Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt und die Standardabweichung in die Säulen eingezeichnet.

III. ERGEBNISSE

A) Einfluß von steigenden Testosteronmengen in - vitro

Wenn auch zu erwarten war, daß die physiologischerweise im Organismus herrschenden Bedingungen durch in - vitro - Versuche nur unzureichend darzustellen sind, war es doch zweckmäßig, zunächst auf wenig aufwendige Art die Ansprechbarkeit der im Organhomogenat vorhandenen Monoamin-oxidase durch das hier verwandte Hormon zu überprüfen. Dazu wurden unterschiedliche Dosen Testosteron dem Organhomogenat zugesetzt und die MAO-Aktivität auf die übliche Weise gemessen.

a) Einzelergebnisse

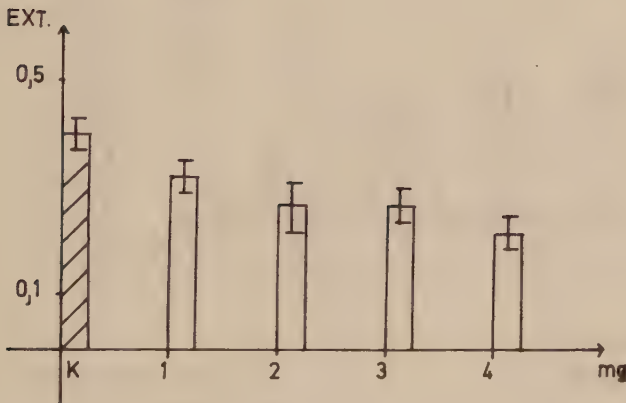


Abb. 1: H i r n (Homogenat) Ratte ♂

MAO-Aktivität 1 h nach Testosteronzusatz in - vitro

Ordinate: Extinktion bei 235 nm als Maß für
die MAO-Aktivität

Abszisse: Testosteron in mg pro 2 ml Enzymsuspension
Die Kontrollen sind schraffiert dargestellt

Im Hirnhomogenat nahm die Extinktion von 0,4 (Kontrolle) auf 0,22 bei einem Zusatz von 4 mg Testosteron ab. Dabei lag schon die Abnahme nach Zugabe von 1 mg Testosteron mit seiner Standardabweichung außerhalb der des Kontrolltieres. Es scheint sich also hier um eine leichte Hemmung der Enzymaktivität zu handeln. Bei Gabe größerer Testosteronmengen nimmt die Hemmung kontinuierlich zu.

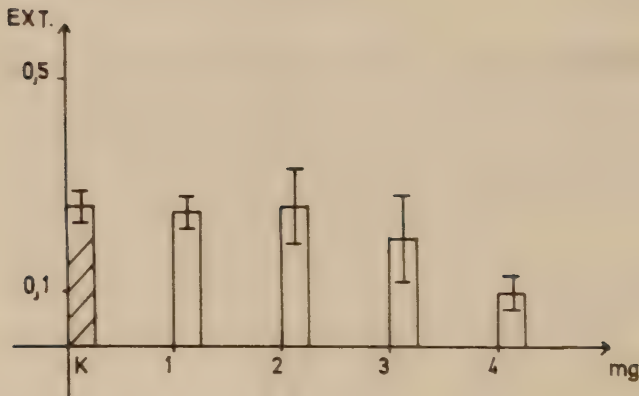


Abb. 2: L u n g e

s. Abb. 1. S. 7

Das Lungenhomogenat zeigte bei einem Zusatz von 1, 2 und 3 mg Testosteron nur Abweichungen von der Kontrolle, die noch innerhalb der Standardabweichungen lagen. Hier ist also kein Einfluß auf

die Enzymaktivität nachzuweisen. Erst nach Zusatz von 4 mg Testosteron ergab sich eine Verringerung der Extinktion, die außerhalb der Standardabweichung der Kontrolle lag und damit gesichert war.

Mit 0,1 lag der Extinktionswert unter 50 % der Kontrolle. Ein hemmender Einfluß des Hormons auf die Lunge ist also bei größeren Testosteronmengen eindeutig vorhanden.

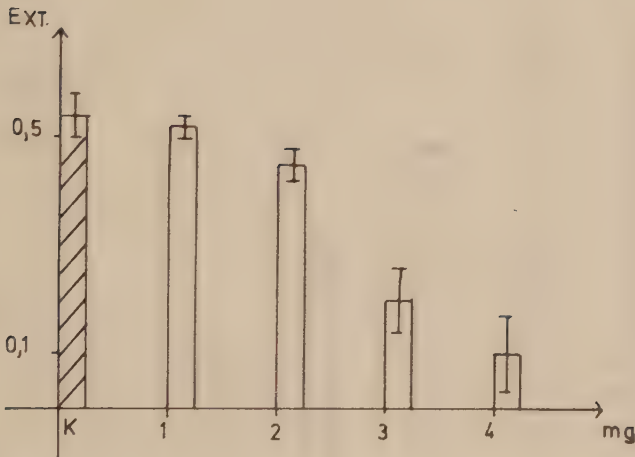


Abb. 3: H e r z

s. Abb. 1, S. 7

Ein Einfluß des Testosterons auf das Herzhomogenat war nach Zusatz von 1 mg noch nicht nachweisbar. Der Extinktionswert lag mit 0,52 nur geringfügig unter dem Kontrollwert

der 0,54 erreichte. Dabei überschritten sich die Standardabweichungen von Versuchswert und Kontrolle. Bei 2 mg Testosteron lag die Verminderung der MAO-Aktivität mit einem Wert von 0,45 schon außerhalb der Standardabweichung. Hier ist also bereits eine hemmende Wirkung feststellbar. Nach Zusatz von 3 mg Testosteron sank die Extinktion stark ab - von 0,54 Kontrolle auf 0,20 - Bei 4 mg Testosteron erreichte sie den Wert von 0,1 und lag damit unter 20 % des Kontrollwertes. Es zeigt sich also, daß eine starke Verringerung der Enzymaktivität nach Zusatz größerer Mengen Testosteron eintritt.

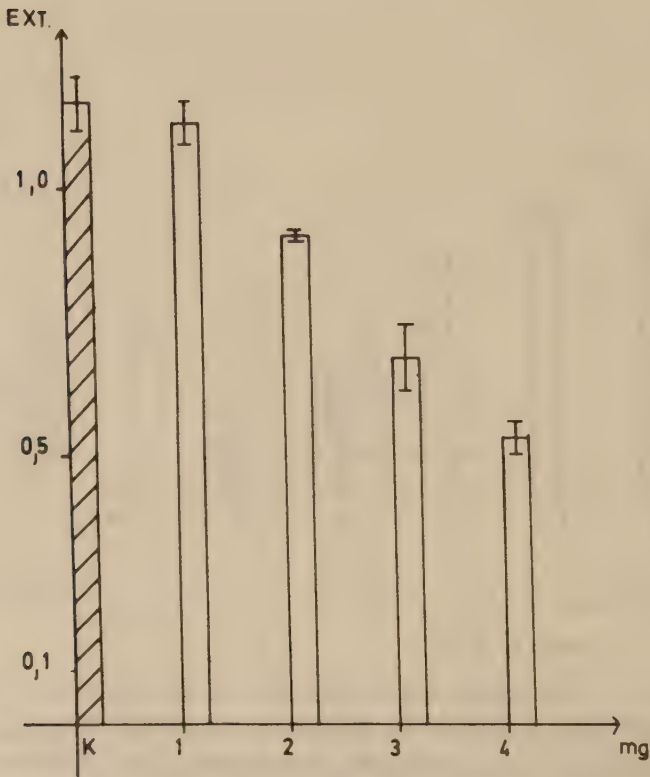


Abb. 4: L e b e r

Die MAO-Aktivität im Leberhomogenat nahm mit steigenden Testosteronmengen kontinuierlich stark ab. Während nach 1 mg Testosteron die Extinktion mit 1,12 nur geringfügig unter der Kontrolle (1,16) lag, sank die MAO-Aktivität dann über 0,91 bei 2 mg, 0,68 bei 3 mg und auf 0,53 bei 4 mg Testosteron ab. Sie erreichte also einen Wert, der 50 % unter der Kontrolle lag. Auch hier ist also zu beobachten, daß zunächst nur geringe Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität vorhanden ist. Nach Zusatz größerer Mengen ist die Wirkung eindeutig.

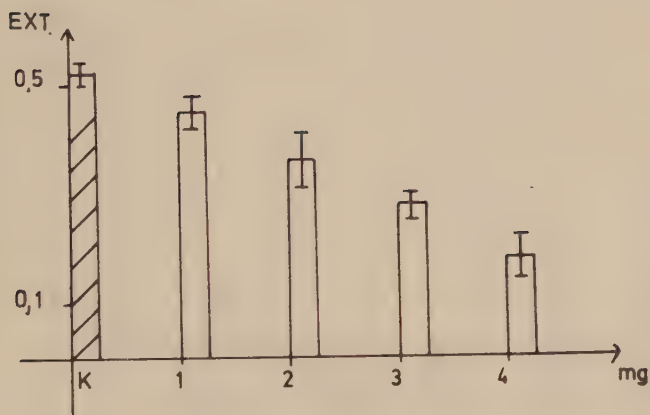


Abb. 5: N i e r e

s. Abb. 1, S. 7

Die Messungen an dem Nierenhomogenat ergaben eine recht gleichmäßige Abnahme der MAO-Aktivität mit steigenden Testosteronmengen. Nach Zusatz von 1 mg Testosteron

war die Extinktion gegenüber der Kontrolle (0,52) schon auf 0,45 abgesunken. Diese Abnahme lag bereits außerhalb der Standardabweichung. Ein hemmender Einfluß des Testosterons auf die Enzymaktivität war also schon nach Zugabe von 1 mg des Hormons eindeutig feststellbar. Die Extinktion sank nach Zusatz von 2 mg Testosteron auf 0,36, nach 3 mg auf 0,28 und nach 4 mg auf 0,18. Am Nierenhomogenat ist damit ein starker, die MAO-Aktivität hemmender Einfluß des Testosterons nachzuweisen.

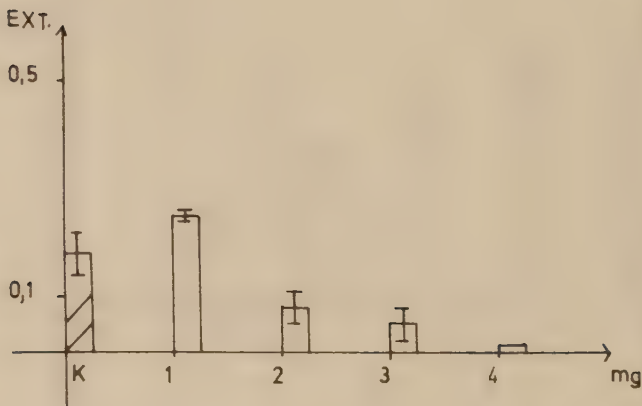


Abb. 6: M i l z

s. Abb. 1, S. 7

Im Milzhomogenat stieg die Extinktion nach Zusatz von 1 mg Testosteron gegenüber der Kontrolle leicht an. Sie betrug 0,25 gegenüber der Kontrolle mit 0,18. Nach Zusatz

von 2 mg Testosteron sank die Extinktion auf einen Wert von 0,08 und lag außerhalb der Standardabweichung der Kontrolle. Hier wurde also die MAO-Aktivität leicht gehemmt. Dieser Einfluß war nach Zusatz von 3 und 4 mg Testosteron in verstärktem Maß vorhanden. Die Extinktion sank nach 3 mg auf 0,05 und war nach 4 mg unter 0,01 abgesunken und damit mit unserer Methode gerade noch meßbar.

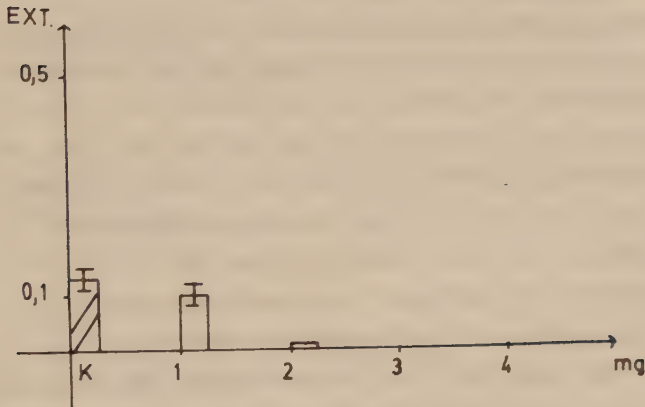


Abb. 7: H o d e n
s. Abb. 1, S. 7

Die Abnahme der Extinktion in Abhängigkeit von der Hormonkonzentration zeigte sich auch beim Hodenhomogenat. Nach Zugabe von 1 mg Testosteron hatte die Extinktion einen Wert

von 0,10. Sie lag damit zwar unter der der Kontrolle (0,13), die Standardabweichungen überschritten sich jedoch. Ein Einfluß des Testosterons auf die MAO-Aktivität war hier also noch nicht nachzuweisen. Nach Zugabe größerer Mengen Testosteron sank die MAO-Aktivität stark ab. Schon nach 2 mg Testosteron war eine Wirkung eindeutig feststellbar. Nach 3 mg war die MAO-Aktivität mit der von uns verwandten Methode nicht mehr feststellbar.

b) Zusammenfassung

In - vitro - Zusatz von Testosteron bewirkte in sämtlichen untersuchten Organen eine Beeinflussung der MAO-Aktivität. Während in Hirn und Niere schon nach Zusatz von 1 mg Testosteron eine signifikante Verringerung der MAO-Aktivität zu beobachten war, konnte in Lunge, Herz, Leber und Hoden erst nach 2 mg oder mehr eine Senkung der Extinktion beobachtet werden. Eine Ausnahme bildete die Milz. Dort stieg die MAO-Aktivität nach 1 mg leicht an, um nach 2,3 und 4 mg deutlich unter den Kontrollwert abzusinken. Der Anstieg nach Zusatz von 1 mg Testosteron war aber so geringfügig, daß er einer Bestätigung bedarf, bevor daraus Schlüsse gezogen werden können.

B) Einfluß einmaliger und gleichartig wiederholter Gaben
von Testosteron in - vivo

Nachdem in - vitro die Wirksamkeit des Hormons nachgewiesen war, sollten nun die Versuche mit lebenden Tieren klären, ob die MAO-Aktivität durch Testosteron in gleicher Weise beeinflußt wird, oder ob die Physiologie der Versuchstiere zu veränderten Ergebnissen führt.

In einem Kurzzeit - Vorversuch wurde die Ansprechbarkeit der MAO eine Stunde nach einer einmaligen Gabe des Hormons untersucht.

Ein Langzeitversuch sollte klären, ob gleichartige wiederholte kleinere Testosterongaben ebenfalls zu einer Beeinflussung des Enzyms führten.

a) Kurzzeit - Vorversuch

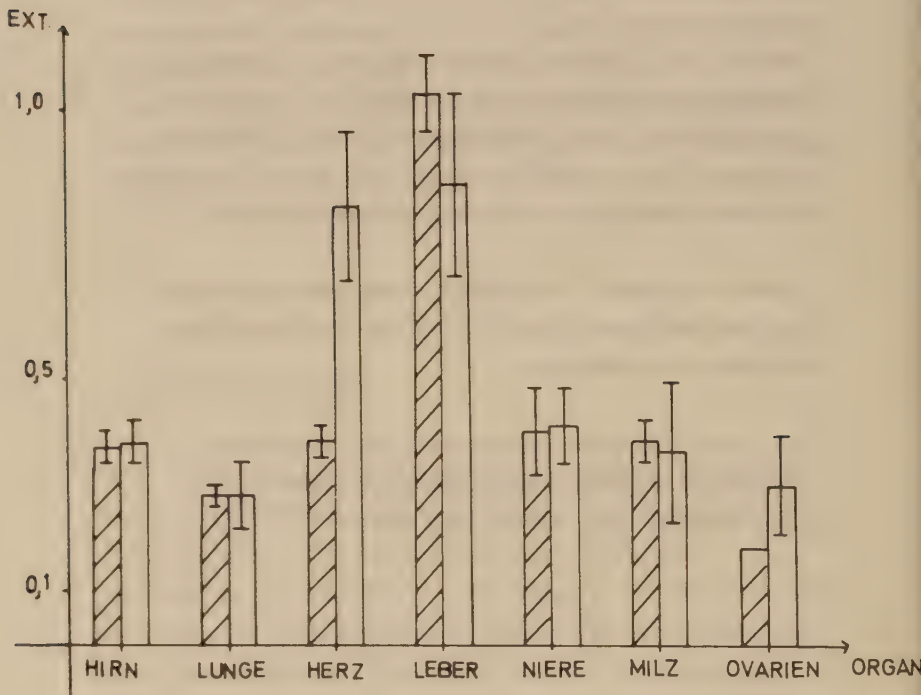


Abb. 8: 7 Organe, Ratte ♀

MAO-Aktivität 1 h nach in - vivo - Testosterongabe
von 20 mg/kg Körpergewicht

Ordinate: Extinktion bei 235 nm als Maß für die
MAO-Aktivität

Abszisse: Untersuchte Organe

Die Kontrollen sind schraffiert dargestellt

Die Ergebnisse zeigten, daß die einmalige Gabe von 20 mg Testosteron pro kg Körpergewicht in allen untersuchten Organen, mit Ausnahme des Herzens, keine Wirkung hatte.

Der Kontrollwert betrug im Herzen 0,38. Die mit 20 mg Testosteron/kg Körpergewicht behandelten Tiere hatten eine MAO-Aktivität von 0,82. Der Anstieg betrug also über 100 % und lag damit weit außerhalb der Standardabweichung.

Im Hirn betrug die Extinktion des Kontrolltieres 0,37, die der Versuchstiere 0,38, die Standardabweichungen überschritten sich. Hier war also keine Wirkung feststellbar.

In der Lunge lag die MAO-Aktivität der Kontrolle und der Versuchstiere bei 0,28.

In der Leber war die MAO-Aktivität der Kontrolle mit 1,03 höher als die der Versuchstiere mit 0,86. Die Standardabweichungen überschritten sich jedoch. Die Unterschiede waren damit so gering, daß eine Wirkung des Testosterons in der Leber nicht nachzuweisen war.

Die MAO-Aktivität in der Niere der Versuchstiere unterschied sich praktisch nicht von der Kontrolle. Die Kontrolle hatte einen Wert von 0,40; der Wert der Versuchstiere lag bei 0,41. Die Standardabweichungen überschritten sich. Auch hier ist also keine Testosteronwirkung zu beobachten.

Ähnlich gering war die Differenz in der Milz. Die Kontrolle zeigte 0,38, der Wert der behandelten Tiere war 0,36. Auch hier deckten sich die Standardabweichungen.

In den Ovarien lag der Versuchswert mit 0,30 über der Kontrolle, die nur einen Wert von 0,18 erreicht. Da die Standardabweichung bei den Versuchstieren fast an die Kontrolle heranreichte und bei der Kontrolle nur aufgrund der geringen Menge Versuchsmaterials keine Standardabweichung bestimmt werden konnte, ist zu vermuten, daß auch hier kein Testosteroneinfluß vorlag.

b) Einzelergebnisse der Langzeitversuche

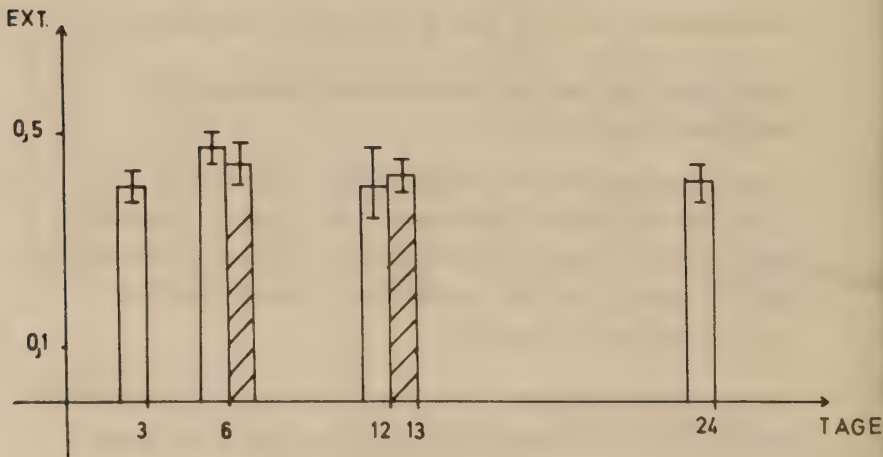


Abb. 9: H i r n (Homogenat) Ratte ♂

MAO-Aktivität nach chronischen Gaben von 10 mg Testosteron/kg Körpergewicht pro Tag

Ordinate: Extinktion bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivität

Abszisse: Zahl der Versuchstage

Die Kontrollen sind schraffiert dargestellt

Im Hirn war nach 3 täglichen Gaben von 10 mg Testosteron pro kg Körpergewicht gegenüber der 6 Tage - Kontrolle (0,44) eine nur minimal geringere Extinktion (0,40) meßbar.

Nach 6 Versuchstagen stieg die MAO-Aktivität leicht auf 0,47 an und befand sich damit in der Nähe des Kontrollwertes. Nach 12 Versuchstagen war der Wert wieder auf 0,40 abgesunken, befand sich jedoch damit ebenfalls in der Nähe des nächsten Kontrolltieres. Nach 24 Versuchstagen betrug der Wert immer noch 0,41.

Da sich die Standardabweichungen der Versuchs- und Kontrollwerte überschneiden, kann ein Einfluß des Testosterons auf das Gehirn im chronischen Versuch ausgeschlossen werden.

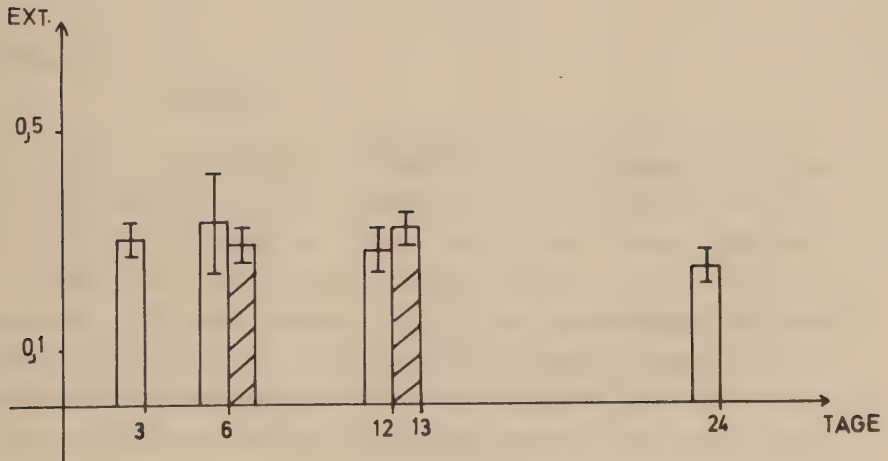


Abb. 10: L u n g e
s. Abb. 9, S. 18

Nach 3 Versuchstagen ergab sich in der Lunge gegenüber der 6 Tage - Kontrolle eine minimale Erhöhung der MAO-Aktivität (3 Tage - Wert 0,30 ; 6 Tage - Kontrolle 0,29) Der 6 Tage - Wert lag mit 0,33 noch etwas höher.

Die MAO-Aktivität sank jedoch nach 12 Tagen wieder auf 0,28 ab und lag damit unter der 13 Tage - Kontrolle mit 0,32. Nach 24 Tagen betrug die Extinktion nur noch 0,25.

Die Veränderungen waren so gering, daß sich die Standardabweichungen der Versuchswerte mit denen der Kontrollen überschneiden.

Ein Einfluß des Testosterons auf die MAO-Aktivität der Lunge ist also im chronischen Versuch nicht nachzuweisen.

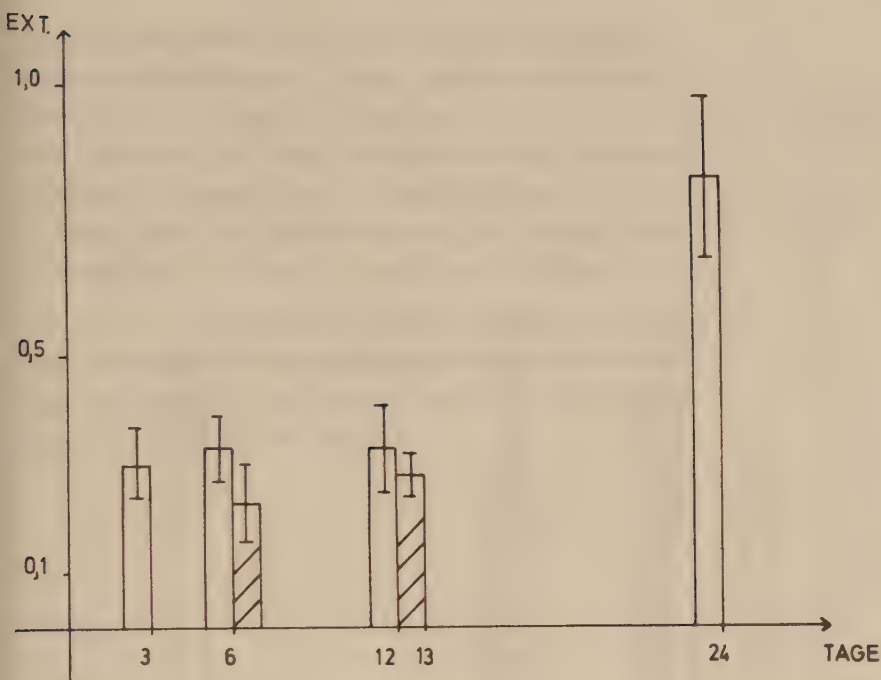


Abb. 11: H e r z

s. Abb. 9, S. 18

Im Herzen war die Wirkung von täglichen Testosterongaben von 10 mg/kg Körpergewicht zunächst noch gering. Die MAO-Aktivität war nach 3 Tagen mit 0,30 gegenüber 0,23 bei der 6 Tage - Kontrolle nur geringfügig erhöht. Nach 6 Versuchstagen lag der Wert bei 0,33 und blieb bis zu 12 Tagen konstant. Der 13 Tage - Kontrollwert hatte sich gegenüber dem 6 Tage - Wert etwas auf 0,28 erhöht. Nach 24 Versuchstagen war die Testosteronwirkung eingetreten. Die Extinktion war auf einen Wert von 0,83 gestiegen. Während die Ergebnisse der Versuche nach 3, 6 und 12 Tagen mit ihrer Standardabweichung innerhalb der Standardabweichungen der beiden Kontrollen lagen und damit eine Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität nicht nachweisbar war, lag der 24 Tage - Wert eindeutig darüber. Hier war eine signifikante Wirkung des Testosterons zu beobachten.

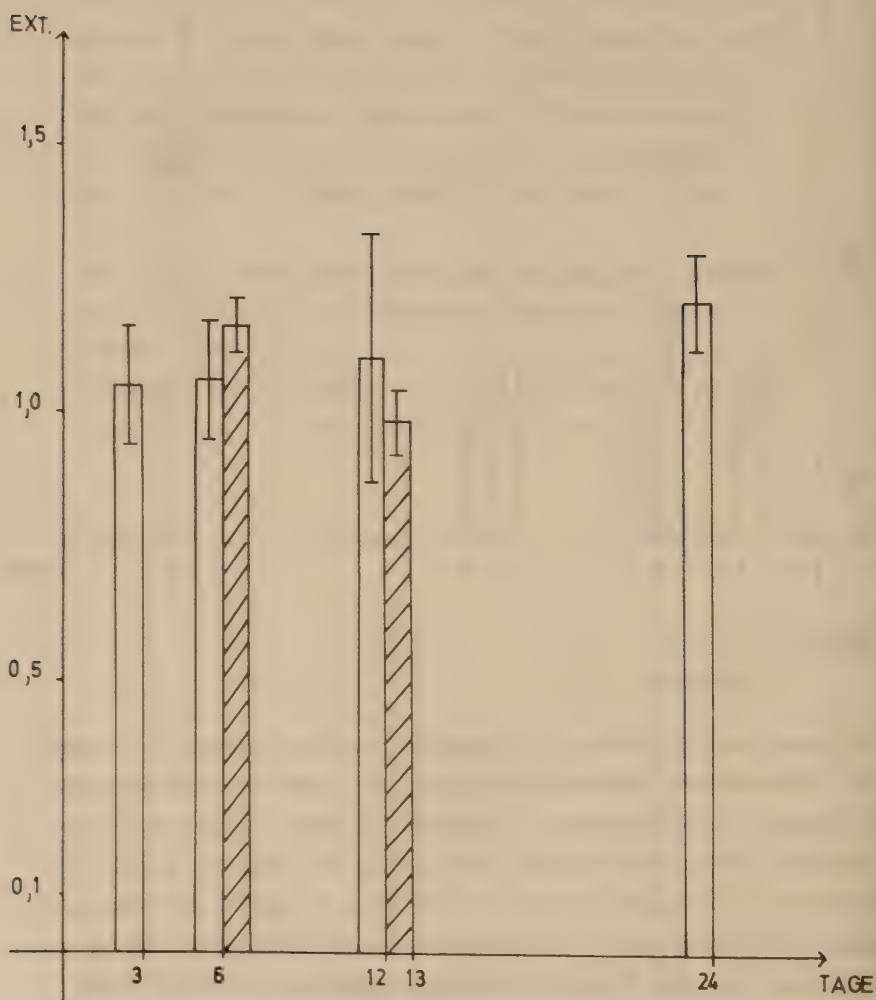


Abb. 12: L e b e r

s. Abb. 9, S. 18

In der Leber sanken die Werte für die Kontrolltiere leicht ab. Während die 6 Tage - Kontrolle noch einen Wert von 1,16 erreichte, betrug der 13 Tage - Wert nur noch 0,98. Die MAO-Aktivität bei den mit Testosteron behandelten Tieren stieg kontinuierlich leicht an. Nach 3 Tagen betrug der Extinktionswert 1,05, nach 6 Tagen 1,06 und nach 12 Tagen 1,1 sowie nach 24 Tagen 1,2.

Da jedoch die Standardabweichungen sämtlicher Versuche noch innerhalb der Standardabweichung der Kontrollen lag, kann eine positive Aussage über eine Testosteronwirkung nicht gemacht werden.

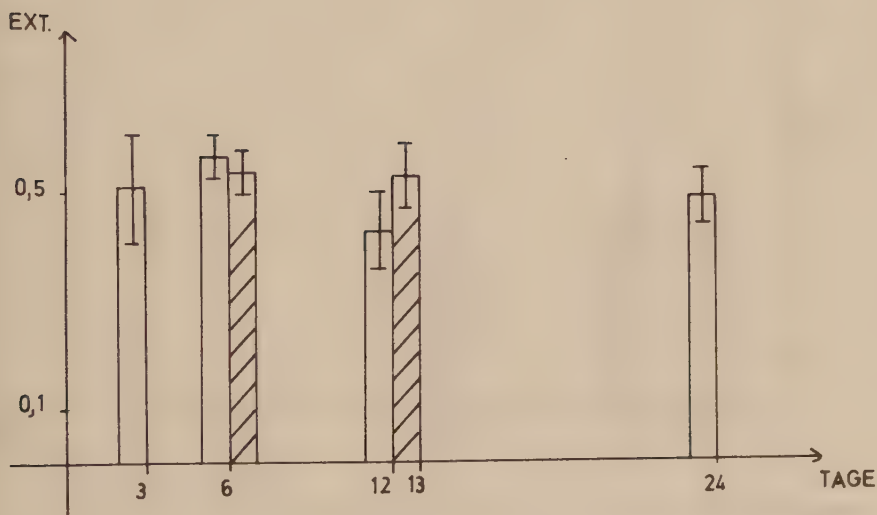


Abb. 13: N i e r e

s. Abb. 9, S. 18

Die Kontrollwerte wichen nur geringfügig voneinander ab. Nach 6 Tagen betrug die Extinktion 0,54, nach 13 Tagen unverändert 0,53. Die MAO-Aktivität nach 3 Testosterongaben lag mit 0,51 etwas unterhalb der Kontrolle. Nach 6 Tagen stieg die Extinktion auf 0,57, fiel nach 12 Tagen auf 0,43 und stieg nach 24 Tagen wieder auf 0,49 an.

Da sich die Standardabweichungen der behandelten Tiere mit denen der Kontrollen überschneiden, war eine Testosteroneinwirkung nicht nachweisbar.

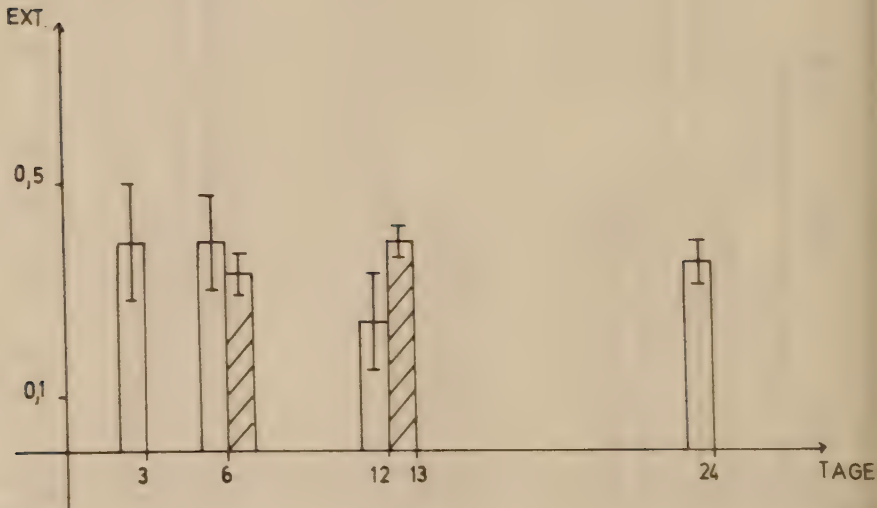


Abb. 14: M i l z

s. Abb.9 , S. 18

Die MAO-Aktivität der Kontrollen stieg etwas von 0,33 nach 6 Tagen auf 0,39 nach 13 Tagen an. Nach 3 Tagen betrug die Extinktion in der Milz des Versuchstieres ebenso wie nach 7

Tagen 0,39. Sie sank nach 12 Tagen auf 0,24 ab, um nach 24 Tagen wieder auf einen Wert von 0,35 anzusteigen.

Da sich die Standardabweichungen der behandelten Tiere mit denen der Kontrolle überschnitten, war auch hier keine eindeutige Testosteronwirkung nachzuweisen.

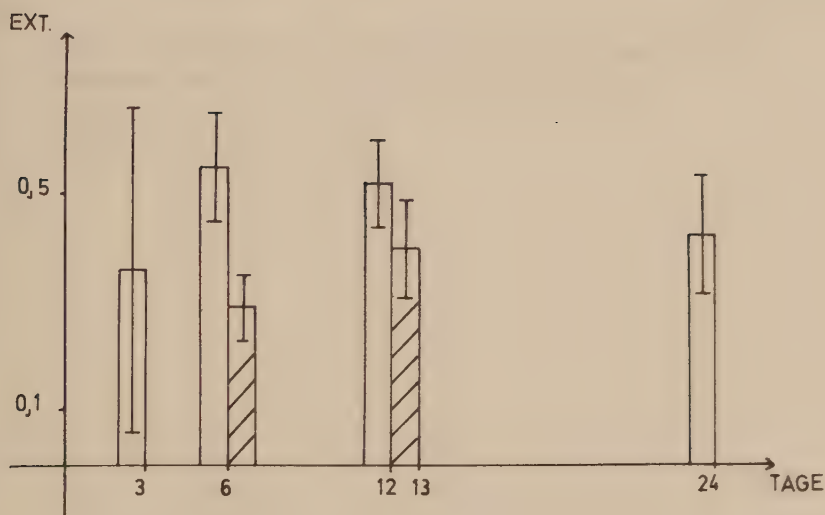


Abb. 15 : O v a r i e n

s. Abb. 9, S. 18

Die MAO-Aktivität der Kontrollen stieg etwas an.

Sie betrug nach 6 Tagen 0,29 und nach 13 Tagen 0,40.

Die Versuchswerte stiegen von 0,36 nach 3 Tagen auf 0,55 nach 6 Tagen an. Danach fielen sie wieder leicht ab. Nach 12 Tagen betrug der Wert 0,52, nach 24 Tagen 0,43.

Ein Einfluß von Testosteron war also auch hier nicht eindeutig nachzuweisen.

c) Zusammenfassung

Die tägliche Gabe von 10 mg Testosteron pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 24 Tagen führte in Hirn, Lunge, Leber, Niere, Milz und Ovarien nur zu Abweichungen, die innerhalb der Standardabweichungen der Kontrollen lagen.

Ein Einfluß des Testosterons auf die MAO-Aktivität ist in diesen Organen also nicht eindeutig nachzuweisen.

Eine Ausnahme bildete das Herz. In diesem Organ stieg die MAO-Aktivität nach 24 Versuchstagen signifikant an. Sie erreichte einen, im Vergleich zur Kontrolle, um über 100 % gestiegenen Wert.

Somit ist allein am Herzen eine starke Beeinflussung der MAO-Aktivität durch chronische Testosterongaben zu beobachten.

C) Abhängigkeit von der Wirkungsdauer einmaliger
Testosterongaben

Nachdem sich die Wirkung des Testosterons in - vivo eindeutig von der in - vitro unterschied, sollten die folgenden Versuche klären, inwieweit zeitabhängige Faktoren in der Physiologie der Versuchstiere zu diesen Differenzen führten.

Nach einer einmaligen Injektion von 40 mg Testosteron pro kg Körpergewicht wurden die Ratten nach verschiedenen Zeiten getötet und die MAO auf die übliche Art untersucht.

a) Einzelergebnisse der Kurzzeitversuche

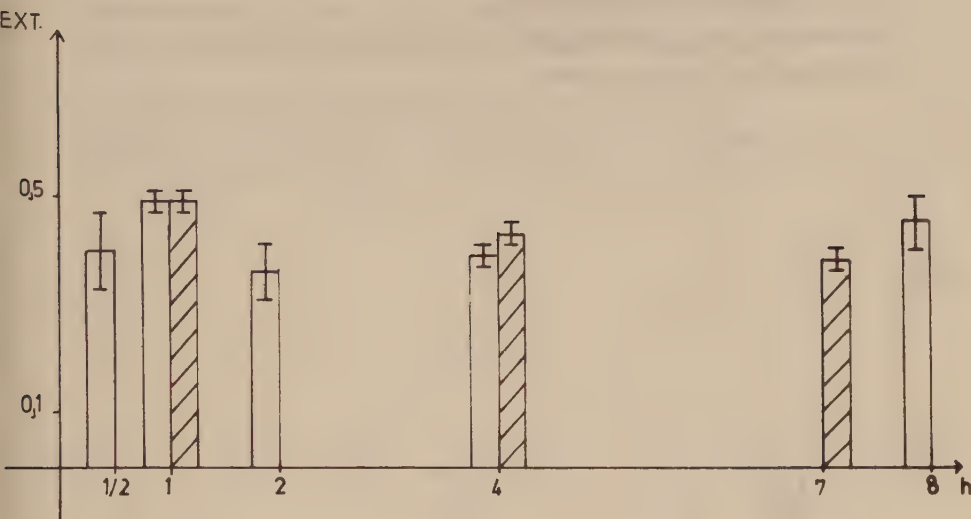


Abb. 16: H i r n (Homogenat) Ratte ♀

Abhängigkeit von der Wirkungsdauer einer einmaligen Gabe von 40 mg Testosteron pro kg Körpergewicht

Ordinate: Extinktion bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivität

Abszisse: Zeit nach der Injektion in Stunden

Die Kontrollen sind schraffiert dargestellt

In der Abb. 16 fielen die Werte der Kontrolltiere von 0,49 nach 1 h über 0,43 nach 4 h auf 0,38 nach 7 h kontinuierlich leicht ab. Die mit Testosteron behandelten Tiere hatten nach 1/2 h im Hirn eine MAO-Aktivität von 0,40, diese stieg nach 1 h auf 0,49, fiel nach 2 h auf 0,36 um nach 4 h auf 0,39 und nach 8 h auf 0,45 anzusteigen. Bis auf den 1 h Wert, der

sich mit der Kontrolle deckte, lagen die Werte mit ihren Standardabweichungen jeweils gerade außerhalb der des benachbarten Kontrolltieres. Sie überschritten sich jedoch mit den anderen Kontrollwerten.

Im Hirn ist eine Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität nicht nachzuweisen.

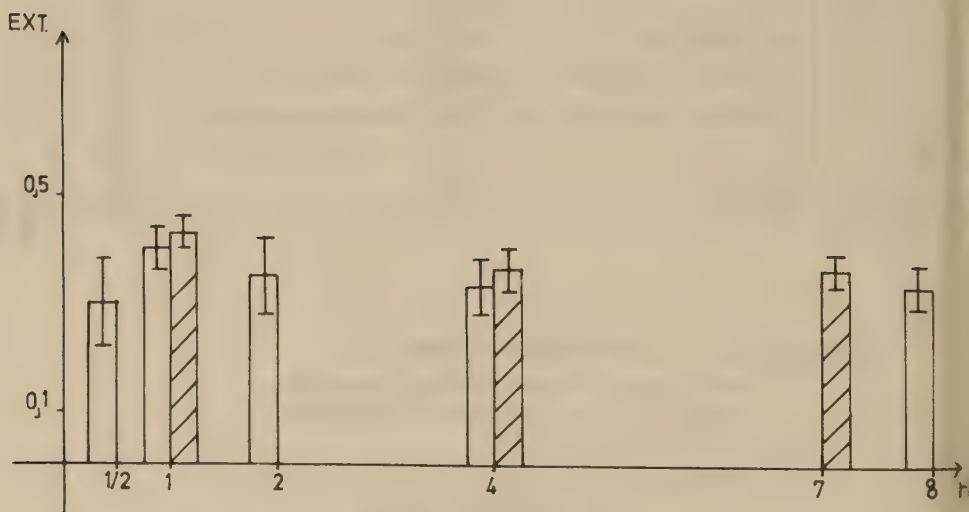


Abb. 17: L u n g e

s. Abb. 16, S. 29

In der Lunge ergab sich für die Kontrolle nach 1 h ein Wert von 0,43. Nach 4 und 6 h war der Wert auf 0,36 abgesunken. Die behandelten Tiere hatten nach 1/2 h eine MAO-Aktivität von 0,30, die dann nach 1 h auf 0,40 anstieg.

Sie fiel nach 2 h wieder auf 0,35 ab. Dieser Wert blieb annähernd konstant. Nach 4 h lag er, ebenso wie nach 8 h bei 0,33. Bis auf den 1/2 h Wert überschritten sich die Standardabweichungen mit denen der benachbarten Kontrollen. Dieser deckte sich jedoch mit den 4 h und 7 h Kontrollen.

Eine Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität der Lunge ist im Zeitraum von 1/2 bis 8 h nach Testosterongabe nicht nachzuweisen.

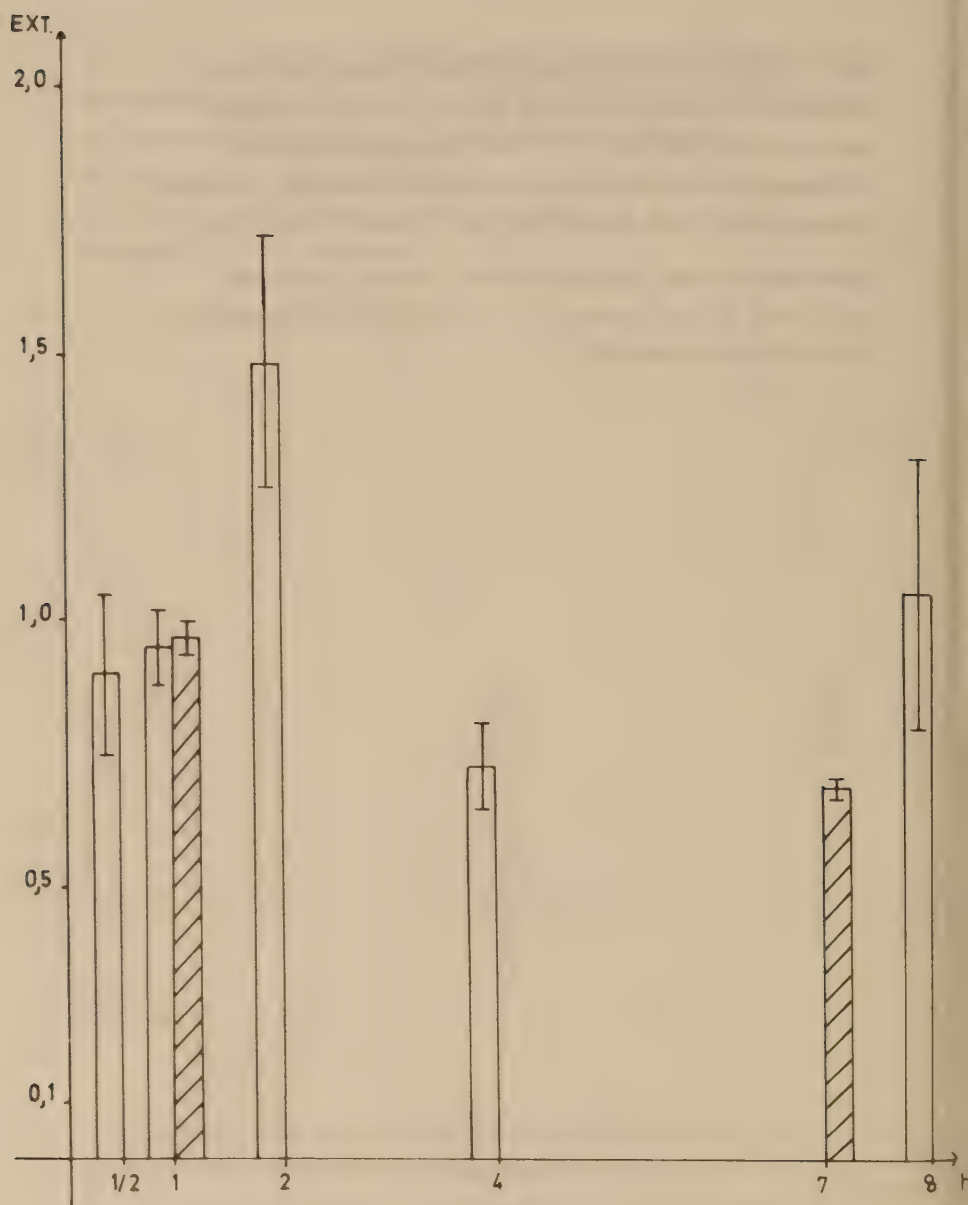


Abb. 18: H e r z

s. Abb. 16, S. 29

Die stärksten Reaktionen zeigten sich erwartungsgemäß am Herzen.

Die Kontrollen ergaben nach 1 h einen Wert von 0,97, nach 7 h einen Wert von 0,69. Die bei den beobachteten Versuchstieren nach 1/2 und 1 h gemessenen Werte lagen mit 0,90 und 0,95 noch etwas unterhalb der 1 h Kontrolle. Die Standardabweichungen überschritten sich jedoch. Ein Testosteroneinfluß war hier nicht gegeben. Nach 2 h stieg die MAO-Aktivität beträchtlich auf einen Wert von 1,48 an und zeigte damit eine starke Testosteroneinwirkung.

Nach 4 h war sie wieder auf 0,73 abgesunken und deckte sich damit in der Standardabweichung mit der 7 h Kontrolle. Die Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität war nicht mehr nachzuweisen.

Nach 8 h war die MAO-Aktivität wieder auf 1,05 angestiegen. Sie lag damit zwar außerhalb der 7 h Kontrolle, überschchnitt sich aber mit der Standardabweichung der 1 h Kontrolle. Auch hier war also eine Testosteronwirkung nicht eindeutig. Am Herzen war nur die starke Erhöhung der MAO-Aktivität nach 2 h als gesichert anzusehen, die außerhalb der Standardabweichungen aller Kontrollen lag und damit eine starke positive Wirkung des Testosterons zeigte.

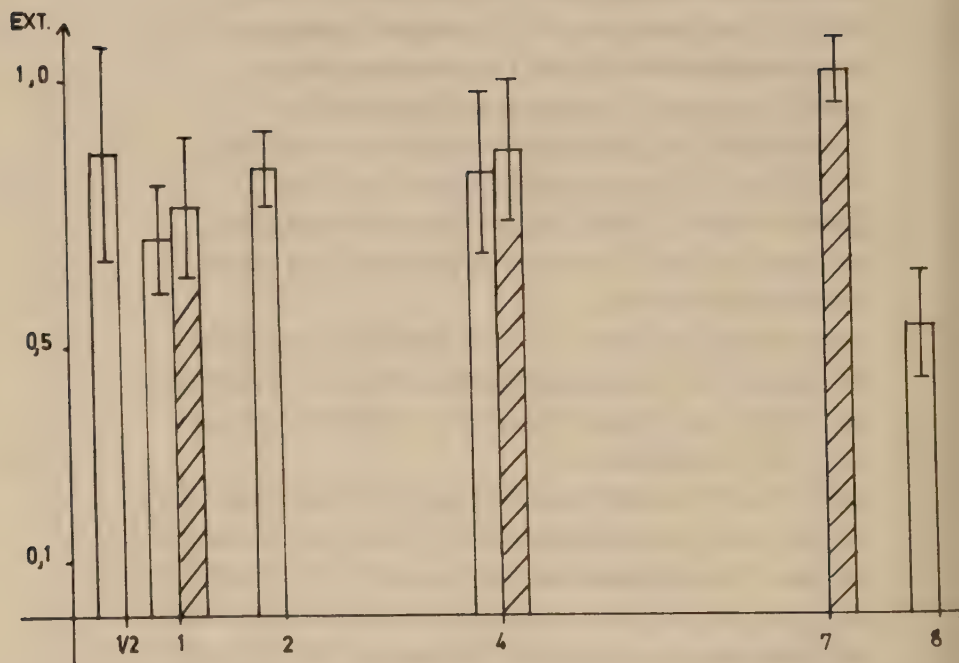


Abb. 19: L e b e r

s. Abb. 16, S. 29

In der Leber stiegen die Kontrollwerte recht regelmäßig von 0,70 nach 1 h über 0,86 nach 4 h auf 1,0 nach 7 h. Die Versuchswerte lagen nach 1/2 h bei 0,86, um nach 1 h auf 0,70 abzusinken. Nach 2 h war die Extinktion wieder auf 0,83 angestiegen, blieb mit einem Wert von 0,82 nach 4 h

annähernd konstant und fiel nach 8 h relativ stark auf 0,53 ab. Die Standardabweichungen der Werte nach 1/2, 1, 2 und 4 h überschritten sich mit denen der Kontrollen. Hier war also eine eindeutige Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität nicht feststellbar. Der 8 h Wert lag außerhalb der Standardabweichungen. Er zeigte einen hemmenden Einfluß des Testosterons auf die MAO-Aktivität.

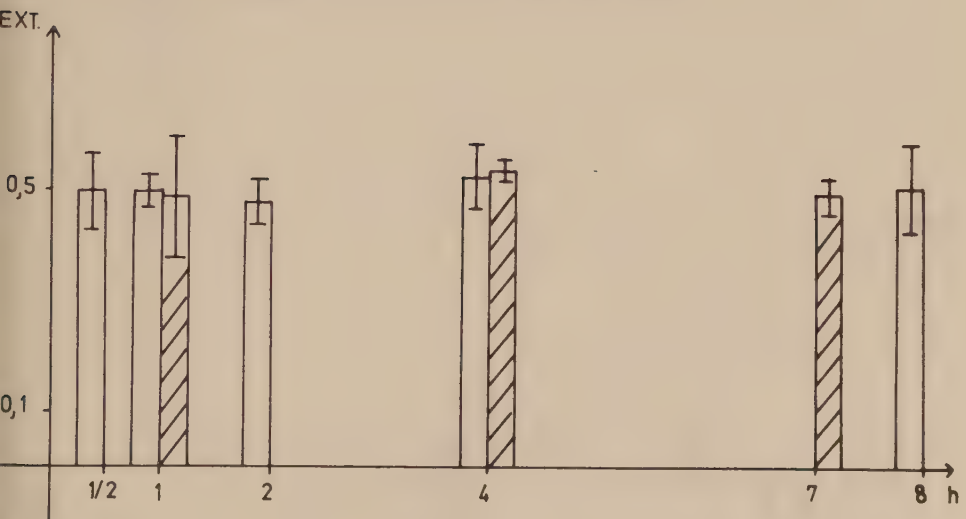


Abb. 20: N i e r e

s. Abb. 16, S. 29

In der Niere zeigte sich praktisch keine Reaktion. Die Kontrollen lagen nach 1 h bei 0,48, nach 4 h bei 0,54, nach 7 h bei 0,50. Die Werte der Versuchstiere schwankten ebenfalls um 0,50. Sie betrugen nach 1/2 h 0,50, nach 1 h 0,50, nach 2 h 0,48, nach 4 h 0,54 und nach 8 h 0,51.

Die Standardabweichungen aller Werte überschritten sich mit denen der Kontrollen.

Ein Einfluß des Testosterons auf die MAO-Aktivität der Niere ist also im Zeitraum von 1/2 bis 8 h nach der Injektion nicht feststellbar.

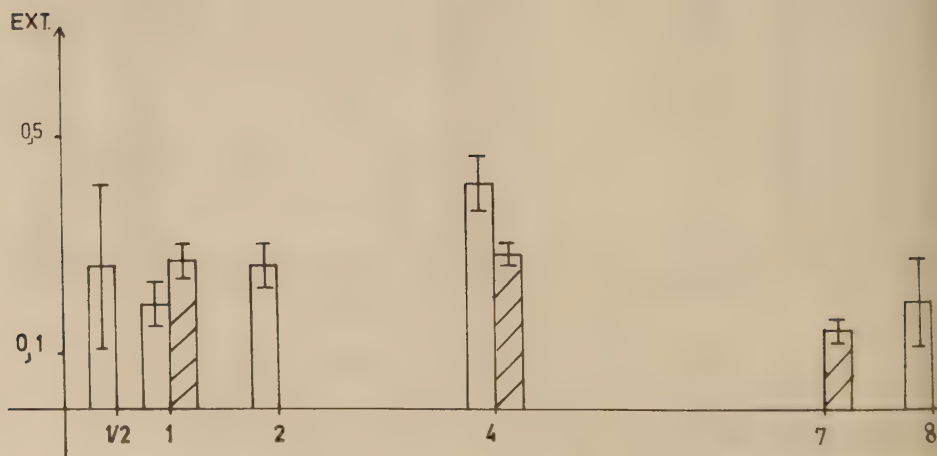


Abb. 21: M i l z

s. Abb. 16, S. 29

In der Milz waren die Kontrollwerte nach 1 h und 4 h konstant. Sie betrugen 0,27 und 0,28. Die 7 h Kontrolle war demgegenüber auf 0,14 abgesunken. Die Versuchswerte zeigten nach 1/2 h 0,26 nach 1 h 0,19 und nach 2 h 0,26. Der 4 h Wert lag mit 0,41 wesentlich höher. Nach 8 h war die MAO-Aktivität wieder auf 0,19 abgesunken. Die 1/2, 1, 2 und 8 h Werte überschritten sich in ihrer Standardabweichung mit einer Kontrolle.

Eine Beeinflussung der MAO-Aktivität durch Testosteron war hier also nicht gegeben. Nur der Wert nach 4 h lag einwandfrei außerhalb der Standardabweichungen. In der Milz ist damit eine Erhöhung der MAO-Aktivität unter Testosteroneinfluß nach 4 h nachzuweisen.

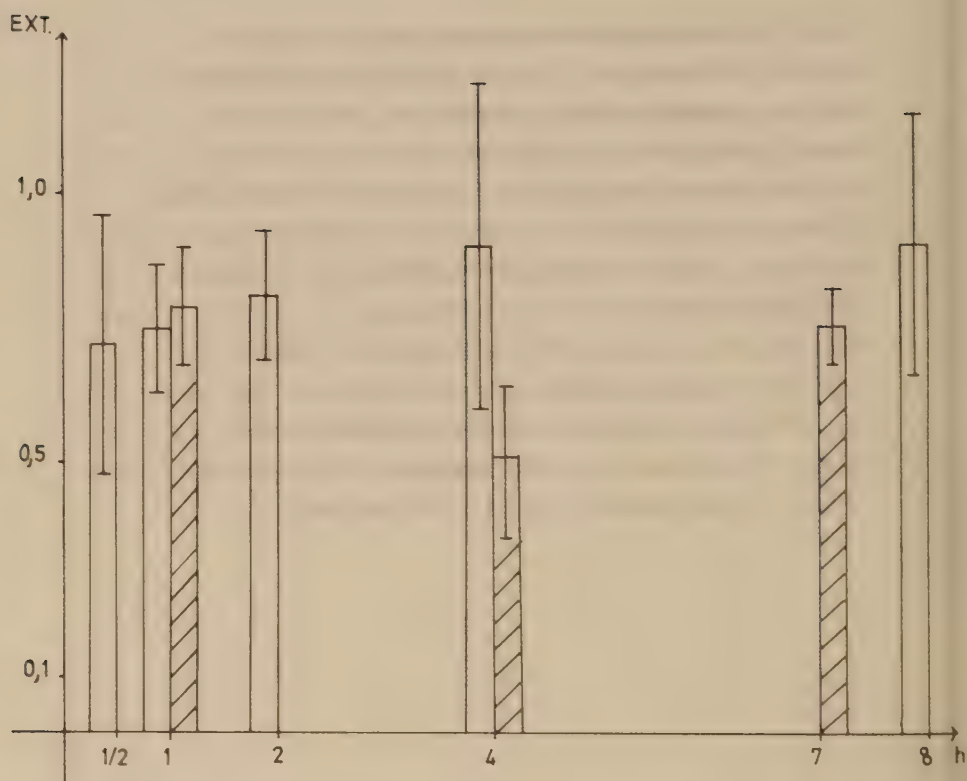


Abb.22: O v a r i e n

s. Abb. 16, S. 29

In den Ovarien schwankten die Kontrollwerte. Sie betrugen nach 4 h 0,51 und nach 7 h 0,75. Die Versuchswerte hatten eine leicht steigende Tendenz. Nach 1/2 h lag die Extinktion bei 0,72, nach 1 h bei 0,75, nach 2 h bei 0,81, nach 4 h ebenso wie nach 8 h bei 0,90. Die Standardabweichungen aller Versuchswerte überschritten sich mit den Standardabweichungen der Kontrollen. Eine Testosteronwirkung war also nicht nachzuweisen.

b) Zusammenfassung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ergab sich kein einheitliches Bild.

Die MAO-Aktivität in Hirn, Lunge, Herz und Milz der Kontrolltiere sank zum Teil beträchtlich mit zunehmendem Abstand von der Rizinusinjektion ab. In der Leber hingegen stieg sie an, während sie in der Niere und in den Ovarien annähernd konstant blieb.

Die Messungen der MAO-Aktivität in Hirn, Lunge, Niere und Ovarien der mit Testosteron behandelten Tiere ergaben nur Schwankungen, die sich innerhalb ihrer Standardabweichungen bewegten und sich mit denen der Kontrollen überschnitten. Eine eindeutige Wirkung des Testosterons konnte hier also nicht nachgewiesen werden.

In den Organen Herz, Leber und Milz konnte dagegen eine eindeutige Wirkung des Testosterons auf die MAO-Aktivität nachgewiesen werden. Diese Wirkung war jedoch in ihrem zeitlichen Abstand von der Injektion und in ihrer Richtung bei den drei Organen durchaus unterschiedlich. Während sich im Herzen eine Erhöhung der MAO-Aktivität nach 2 h nachweisen ließ, fand in der Milz eine Erhöhung nach 4 h statt, in der Leber war dagegen nach 8 h eine Verminderung der MAO-Aktivität zu beobachten.

D) Synopse der wesentlichen Ergebnisse

Um den Einfluß des Testosterons auf die verschiedenen Organe bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen deutlich zu machen, wurden in Abb. 23 die Ergebnisse noch einmal zusammengefaßt.

RATTE	♂	HIRN	LUNGE	HERZ	LEBER	NIERE	MILZ	CONADEN
t H								
<u>in-vitro</u>								
1h mg/2ml E	♂							
1		↓	—	—	—	↓	(↑)	—
2		↓	—	↓	↓	↓	↓	↓
3		↓	—	↓	↓	↓	↓	↓
4		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<u>In-vivo</u>								
1h 20mg/kg K	♀	—	—	↑	—	—	—	—
10mg/kg K	♀							
3 Tg.		—	—	—	—	—	—	—
6 Tg.		—	—	—	—	—	—	—
12 Tg.		—	—	—	—	—	—	—
24 Tg.		—	—	↑	—	—	—	—
40mg/kg K	♀							
1/2 h		—	—	—	—	—	—	—
1 h		—	—	—	—	—	—	—
2 h		—	—	↑	—	—	—	—
3 h		—	—	—	—	—	—	—
4 h		—	—	—	—	—	↑	—
6 h		—	—	—	↓	—	—	—

t = VERSUCHSZEIT

H = TESTOSTERONMENGE

E = ENZYMSUSPENSION

K = KÖRPERGEWICHT

Abb. 23: MAO-Aktivität in Abhängigkeit von Wirkung und Dosis
in - vitro und in - vivo

IV. DISKUSSION

A) Stammesspezifische Unterschiede

Deutliche Differenzen zwischen verschiedenen Tierarten fanden OEPEN und SCHNEIDER bereits 1973. Darüberhinaus zeigten sie, daß die MAO-Aktivität nicht nur bei verschiedenen Spezies unterschiedlich ist, sondern daß auch bei Ratten unterschiedlicher Rassen Differenzen auftraten. Diese Beobachtung konnte von uns bestätigt werden. Die MAO-Aktivität der weiblichen Tiere der Rasse WISTAR AF/ Hannover lag in allen Organen, außer Leber und Milz höher als die der weiblichen Tiere eines unbekannten Stammes aus instituts-eigener Zucht.

B) Topographische Unterschiede

In Untersuchungen an Schweinehirnen kamen TIPTON und DAWSON 1968 zu dem Ergebnis, daß die MAO-Aktivität in den einzelnen Hirngebieten unterschiedlich hoch ist. WEISSBACH und UDENFRIED 1960 konnten ebenso wie WEINER 1960 in Untersuchungen an Hundehirnen ähnliche Feststellungen machen. Bestätigt wurden diese Ergebnisse von HERZ 1974 für Hundehirne und von FREICKMANN 1974 für menschliche Hirne.

Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß auch in den verschiedenen Körperorganen topographische Unterschiede in Bezug auf die MAO-Aktivität bestehen könnten. Durch KAMBERI und KOBAYASHI 1970 wurden diese Vermutungen bereits bestätigt. Sie fanden

bei Ratten in Uterus und Ovar sowie in Hoden, Prostata und Samenbläschen verschiedene Aktivitäten der MAO.

Untersuchungen an Hunden, durchgeführt von STRAEHLER-POHL 1974, zeigten in der Leber und im Duodenum die höchste, in Herz und Hoden die niedrigste MAO-Aktivität. In unseren Untersuchungen an Rattenorganen zeigten sich, wie bereits oben erwähnt, darüberhinaus Unterschiede bei verschiedenen Rassen, Während bei der Rasse WISTAR die höchste MAO-Aktivität im Herzen gefunden wurde, erreichte sie hier bei dem unbekannten Stamm nur mittlere Werte. In der Leber wurde in beiden Fällen eine hohe MAO-Aktivität gefunden. Geringere MAO-Aktivität zeigten Lunge und Milz der Ratte.

C) Einfluß des Geschlechtes

Der Einfluß des Geschlechtes auf die MAO-Aktivität war von LEMAY und BERLINGUET 1967 festgestellt worden. Sie fanden im Herzen und in der Leber von weiblichen Ratten eine niedrigere MAO-Aktivität als bei männlichen. FREICK-MANN stellte 1974 in seiner Untersuchung an menschlichen Hirnen bei weiblichen Patienten eine 5 bis 18 % höhere Aktivität der MAO fest. STRAEHLER-POHL 1975, fand in allen Organen der weiblichen Hunde höhere MAO-Werte als bei den männlichen Tieren. SCHLICHT beobachtete 1975, parallel zu unseren Versuchen nach Gabe von Äthynylöstradiol an männlichen Ratten in vitro keinen Effekt, an weiblichen Ratten in vivo einen Anstieg der MAO-Aktivität im Herzen. Dagegen ergab sich in unseren Testosteronversuchen eine Aktivitätsminderung bei männlichen Ratten in vitro.

D) Einfluß des Alters

Der Einfluß des Alters auf die MAO-Aktivität wurde von verschiedenen Autoren beschrieben. PRANGE, WHITE u. LIPTON stellten 1967 fest, daß bei Ratten im Laufe des Lebens Schwankungen der MAO-Aktivität auftraten. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch SCHABER 1974, der in den Organen der Ratten eine Steigerung der MAO-Aktivität von der Geburt bis zur Beendigung der Stillzeit feststellte, die sich im Herzen darüberhinaus fortsetzte. FREICKMANN 1974 fand im menschlichen Hirn mit zunehmendem Alter erhöhte MAO-Aktivität. Dabei ergaben sich in dem Bereich zwischen 46 und 78 Jahren bis zu 30 % höhere Werte.

Um den oben genannten Befunden Rechnung zu tragen, wurden von uns für die Versuche stets geschlechtsreife Tiere ungefähr gleichen Alters benutzt.

E) Einfluß von Hormonen

Der Einfluß von Hormonen auf die Arginase-Aktivität wurde schon 1951 von DORFMAN et al untersucht. Dabei konnte ein Einfluß von Testosteron beobachtet werden. Veränderungen der MAO-Aktivität während des Sexualzyklus in verschiedenen Hirnteilen von Ratten fanden ZOLOVICK, PEARSE u. a. 1966, KAMBERI und KOBAYASHI 1968 und SALESUDUC, JOFRE u. IZQUIERDO 1965. Dabei erreichte die MAO-Aktivität während des Östrus ein Maximum, im Diöstrus ein Minimum. KLAIBER, BROVERMAN u. KOBAYASHI konnten 1972 nachweisen, daß

auch beim Menschen ein Einfluß von Hormonen auf die MAO-Aktivität vorliegt. Sie fanden, daß die MAO-Aktivität im Plasma bei Frauen während der Ovulation ein Minimum erreicht. Bestätigt wurden diese Beobachtungen von HERZ 1973, der eine Hemmung der MAO-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen des Hundes unter Hormoneinfluß fand und von STRAEHLER-POHL, der ebenfalls bei Hunden in allen untersuchten Organen eine Hemmung der MAO-Aktivität durch verschiedene Hormone, u.a. auch durch Testosteron, nachweisen konnte. KLAIBER, BROVERMAN u. KOBAYASHI fanden in - vitro eine Hemmung der MAO-Aktivität im Hypothalamus von Ratten durch Testosteron.

Diese Vielzahl von Untersuchungen zeigten eindeutig, daß ein Einfluß von Sexualhormonen auf die MAO-Aktivität in einigen Organen unterschiedlicher Spezies stattfindet. Die von uns gefundenen Ergebnisse stimmen gut mit den, in der Literatur beschriebenen Beobachtungen überein. Sie zeigten bei in - vitro - Versuchen eine Abnahme der MAO-Aktivität in Hirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Milz und Hoden unter dem Einfluß von Testosteron. Da die in - vitro - Versuche nur ein vereinfachtes Modell der komplexen Verhältnisse im lebenden Organismus darstellen konnten, hatten sie in der Hauptsache Wert als Vorversuche für die folgenden Untersuchungen mit lebenden Tieren. Die dabei gefundenen Ergebnisse unterschieden sich auch entsprechend stark von denen der in - vitro - Versuche. Die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen in - vivo - Versuchen und in - vitro - Versuchen lagen, ebenso wie zwischen akuten und chronischen Versuchen vermutlich in der Physiologie der Versuchstiere begründet. Die unterschiedliche Durchblutung der Organe, unterschiedliche Affinität der Gewebe sowie Abbau- oder Speicherungs-

vorgänge konnten die Wirksamkeit des Hormons in den einzelnen Organen möglicherweise verändern.

Es wurde nach hohen Testosterongaben (20 mg/kg Körpergewicht) nur am Herzen eine signifikante Wirkung und zwar eine Steigerung der MAO-Aktivität gefunden.

Nach 24 chronischen Gaben von 10 mg Testosteron/ kg Körpergewicht konnte ebenfalls eine Erhöhung der MAO-Aktivität im Herzen beobachtet werden.

LEMAY u. BERLINGUET (1967) beobachteten ebenso wie wir eine signifikante Steigerung der MAO-Aktivität im Rattenherzen nach chronischen Testosterongaben.

In der Leber konnte sie, wie wir, keinen Einfluß feststellen, am Hirn fanden sie jedoch im Gegensatz zu uns eine Verminderung der MAO-Aktivität.

SCHLICHT kam 1975 bei seinen Versuchen mit Äthynyl-östradiol zu ähnlichen Ergebnissen. Er fand nach 6 Hormongaben im Herzen und in den Ovarien von Ratten eine Erhöhung der MAO-Aktivität.

STRAEHLER-POHL 1974 konnte bei seinen Untersuchungen mit männlichen Hunden ebenfalls eine Zunahme der MAO-Aktivität am Herzen nach Gaben von verschiedenen Steroidhormonen beobachten.

Testosteron führte, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nur zu einer MAO-Aktivitätssteigerung in den Hoden männlicher Hunde. Neben dem artspezifischen Unterschied in der MAO-Aktivität waren diese Unterschiede sicherlich auf das Geschlecht zurückzuführen.

Da eine einmalige Testosterongabe von 20 mg/kg Körpergewicht zu einer ähnlichen Erhöhung der MAO-Aktivität im Herzen von weiblichen Ratten führte wie 24 tägliche Gaben von 10 mg Testosteron/kg Körpergewicht, kann eine Dosisabhängigkeit der Testosteronwirkung angenommen werden. Falls Speichervorgänge vorhanden sind, müßten sie für Testosteron als recht schwach angesehen werden, da erst nach 24 Versuchstagen eine Wirkung auf die MAO-Aktivität eintrat. Da die Wirksamkeit des Hormons vermutlich von zeitabhängigen Faktoren z.B. der Metabolisierung abhing, war es von Interesse festzustellen, inwieweit bei einmaligen Testosterongaben die Wirkungsdauer, also die Zeit von der Injektion des Hormons bis zur Tötung der Tiere, einen Einfluß auf die Höhe der MAO-Aktivität in den verschiedenen Organen besaß. Im Laufe des Versuchs zeigte sich in den untersuchten Organen ein unterschiedlicher Einfluß. In Hirn, Lunge, Niere und Ovarien war kein Testosteroneinfluß zu beobachten. In Herz, Milz und Leber war ein Maximum der Testosteronwirkung feststellbar, während vorher bzw. nachher nur geringe oder keine Wirkungen vorhanden waren. Während sich im Herzen eine Erhöhung der MAO-Aktivität nach 2 h nachweisen ließ, fand in der Milz eine Erhöhung nach 4 h statt. In der Leber war eine Verminderung der MAO-Aktivität nach 8 h zu beobachten. Wie oben bereits angedeutet, ist der unterschiedliche Einfluß des Testosterons in den untersuchten Organen vermutlich auf Faktoren wie Verteilung im Körper, unterschiedliche Affinität der Gewebe und Abbau- bzw. Speichervorgänge zurückzuführen.

F) Allgemeine Anmerkungen

Die von uns benutzte Methode der MAO-Bestimmung weist einen immanenten Fehler von $\pm 10\%$ des Mittelwertes auf. Die Standardabweichungen unserer Ergebnisse lagen z.T. höher.

Da nur eine begrenzte Anzahl von Versuchstieren zur Verfügung stand, wirkten sich interindividuelle Schwankungen zwischen den einzelnen Tieren natürlich stärker auf die Standardabweichungen aus.

Auch LEMAY u. BERLINGUET 1967 wiesen auf große individuelle Schwankungen der MAO-Aktivität des Herzens hin; kamen im übrigen aber zu ähnlichen Ergebnissen wie wir.

Die meisten unserer Versuche wurden mit weiblichen Ratten durchgeführt. Da von verschiedenen o.g. Autoren Schwankungen der MAO-Aktivität während des Östruszyklus nachgewiesen wurden und die Tiere zu unterschiedlichen Zeiten des Zyklus in den Versuch kamen, trug dieser Umstand sicherlich ebenfalls zur Vergrößerung der Versuchsungenauigkeit bei.

Das Ziel dieser Arbeit konnte nur sein, einen allgemeinen Überblick zu verschaffen. Die hier gewonnenen Ergebnisse bedürfen der Bestätigung und Absicherung durch weitere Untersuchungen.

Besondere Beachtung verdient dabei der Anstieg der MAO-Aktivität nach unphysiologisch hohen einmaligen bzw. chronischen Gaben von Testosteron.

Die Unterschiede zwischen der Wirkung dieses Hormons bei den in - vitro - und in - vivo - Versuchen können - wie der Vergleich mit den Befunden von SCHLICHT zeigt - nicht einfach durch die Geschlechtsverschiedenheit, der in den beiden Versuchsgruppen untersuchten Ratten erklärt werden.

Für spätere Untersuchungen über die Wirkung gleicher oder anderer Hormone sollten in vitro wie in vivo Ratten beiderlei Geschlechts berücksichtigt werden. Außerdem empfiehlt sich eine Bestimmung der MAO-Aktivität in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems, deren Transmittersysteme differieren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde an 35 Ratten (5 ♂ in vitro und 30 ♀ in vivo) der Einfluß von Testosteron auf die Aktivität der Monoaminoxidase in Hirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Milz und Ovarien bzw. Hoden untersucht. Ziel war ein Vergleich der Wirkung von Testosteron und Äthinylöstradiol, dessen Effekte von SCHLICHT geprüft wurden.

Bei den in - vitro - Versuchen wurde den Organhomogenaten steigende Testosteronmengen zugesetzt. Dabei fand in sämtlichen untersuchten Organen eine Beeinflussung der MAO-Aktivität statt. Während in Hirn und Niere schon nach Zusatz von 1 mg Testosteron eine signifikante Verringerung der MAO-Aktivität zu beobachten war, konnte in Lunge, Herz, Leber, Hoden und Milz erst nach 2 mg oder mehr ein Absinken gefunden werden .

Die in - vivo - Versuche zeigten davon abweichende Ergebnisse. Eine einmalige Gabe von 20 mg Testosteron pro kg Körpergewicht führte in Hirn, Lunge, Leber, Niere, Milz und Ovarien zu keiner nachweisbaren Testosteronwirkung. Im Herzen wurde dagegen ein starker Anstieg der MAO-Aktivität beobachtet.

Auch die tägliche Gabe von 10 mg Testosteron pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 24 Versuchstagen führte in keinem der oben genannten Organe, mit Ausnahme des Herzens, zu eindeutig nachweisbaren Testosteronwirkungen. Im Herzen war auch nach dieser Zeit ein starker Anstieg der MAO-Aktivität zu beobachten.

In einem letzten Versuch wurde die Abhängigkeit der MAO-Aktivität von der Wirkungsdauer einmaliger, hoher Testosterongaben untersucht. Dazu wurden die Ratten nach der einmaligen Injektion von 40 mg Testosteron pro kg Körpergewicht nach verschiedenen Zeiten getötet und untersucht. Die Messungen der Enzymaktivität in Hirn, Lunge, Nieren und Ovarien zeigten keine eindeutige Testosteronwirkung. Am Herzen wurde ein Anstieg der MAO-Aktivität nach 2 h beobachtet. In der Milz war die MAO-Aktivität nach 4 h angestiegen, in der Leber nach 8 h abgesunken.

Der Einfluß des Testosterons auf die MAO-Aktivität wird also in vivo von organspezifischen zeitabhängigen Faktoren beeinflusst.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- DORFMAN et al: The influence of hormones on Enzymes.
Annals of New York Academy of Sciences
54, 531 - 728 (1951)
- FREICKMANN, H.J.: Über die MAO-Aktivität in verschiedenen
Hirnregionen von Patienten mit Herz-
insuffizienz.
Diss. Marburg 1974
- HERZ, K.W.: Über den Einfluß verschiedener Sexual-
hormone auf die Monoaminoxydase -
Aktivität in verschiedenen Hirnregionen
des Hundes.
Diss. Marburg 1974
- KAMBERI, I.A. und
Y. KOBAYASHI: Monoamine Oxidase Activity in the
Hypothalamus an various other brain
areas and in some endocrine glands
of the rat during the Estrus cycle.
J. Neurochem. 17, pp.261- 268 (1970)
- KARLSON, P: Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970)

- KLAIBER, E.L.,
D.M. BROVERMAN,
and Y. KOBAYASHI: The Automatization cognitive Style,
Androgens and Monoamine Oxidase.
Psychopharmacologia (Berlin)
11, pp. 320 - 336 (1967)
- LÉMAY, A. et
L. BERLINGUET: Influence de la castration et des hormones
sexuelles sur l'Activité de la Monoamine
Oxidase chez le rat.
Rev. Can. Biol. 26, pp. 295 - 303 (1967)
- OEPEN, H: Pers. Mitteilungen (1973)
- PARVEZ, H. and
S. PARVEZ: The Regulation of Monoamine Oxidase
Activity by adrenal cortical Steroids.
Acta endocrinol. 73, pp. 509-517 (1973)
- POPOV, N., V. RÖSLER,
CHR. THIEMANN und
H. MATTHES: Eine empfindliche Methode zur Bestimmung
der MAO-Aktivität im Gewebe durch
Aldehydsemicarbazonn-messung.
Acta biol. med. germ. 26, S. 239-245 (1971)
- PRANGE, A.J.,
J.E. WHITE,
M.A. LIPTON and
A.M. KINKEAD: Influence of age on Monoamine-Oxidase and
Catecholamin -O - Methyltransferase in rat
tissues.
Life Sci, 6, pp. 581 - 587 (1967)

- SALESDUC, M.M.,
I.J. JOFRE and
J.A. IZQUIERDO: Monoamine oxidase and Catechol - O -
Methyltransferase Activity in cerebrale
Structures and Sexual Organs of Rats
during their Sexual Cycle.
Med. Pharmacol. exp. (Basel)
14, pp. 113 - 119 (1966)
- SCHABER, C.D.: Über die Altersabhängigkeit der Mono-
aminoxidase - Aktivität in einigen Organen
der Ratte.
Diss. Marburg 1974
- SCHLICHT, A.: Über den Einfluß von Äthinylöstradiol auf
die Monoamin - Oxydase - Aktivität in
verschiedenen Organen der Ratte
Diss. Marburg 1975
- SCHNEIDER, G.: Pers. Mitteilungen (1973)
- STRAEHLER-POHL, J.: Über den Einfluß verschiedener Sexualhormone
auf die Monoaminoxidase - Aktivität in ver-
schiedenen Organen des Hundes
Diss. Marburg 1974
- SCHRÖDER, G.: Kritische Untersuchungen über die Brauch-
barkeit der Methode von POPOV und Mitarb.
zur Bestimmung der MAO-Aktivität in
Gewebehomogenaten
Diss. Marburg (1973)

TIPTON, K.F. and

A.P. DAWSON:

The Distribution of monoamine oxidase
and Glycerophosphate Dehydrogenase in
Pig Brain.

Biochem.J. 108, pp. 95 - 99 (1968)

WEINER, N.:

Substrate Specificity of Brain Amine Oxidase
of several Mammals.

Biochem. Biophys. 91, pp. 182-188 (1960)

WEISSBACH, H.

T.E. SMITH, J.W. DALY,

B. WITKOP and

S. UDENFRIED:

A rapid spectrophotometric assay of
monoamine oxidase based on the rate of
desappearance of kynuramine.

J. biol. Chem. 235, pp. 1160 - 1163 (1960)

WURTMAN, R.J. and

A. AXELROD:

A sensitive and specific assay for the
estimation of monoamine oxidase.

Biochem. Pharm. 12, p. 1417 (1963)

ZOLOVICK, A.J.

R. PEARSE, K.W. BOEHLKE

and B.E. ELEFTHERIOU:

Monoamine Oxidase Activity in Various Parts
of the Rat Brain during the Estrus Cycle.

Science 154, p. 649 (1966)

Herrn Prof. Dr. H. Oepen spreche ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine fortwährende, hilfreiche Unterstützung meinen Dank aus.

Ich danke Herrn Dr. G. Schneider vom Institut für Humangenetik für die Hilfe bei der Beschaffung der Fachliteratur und für die selbstlose Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Von den Damen des Labors danke ich Frau S. Urlaub und Frau H. Grimm für ihre liebenswürdigen technischen Hilfen.

Lebenslauf

Am 21. August 1948 wurde ich als einziges Kind des Schlossers Erich Reh und seiner Ehefrau Gertrud geb. Schmidt in Helstorf Krs. Neustadt/Rbge.geboren. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich in Hannover die Volksschule und wechselte dann auf die Mittelschule über. Dort erlangte ich 1965 die Mittlere Reife. Danach besuchte ich die Luther - Schule in Hannover, an der ich 1968 das Abitur bestand.

Zum Wintersemester 1968/69 nahm ich in Marburg das Studium der Naturwissenschaften auf. Eine von mir bestandene Fachwechslerprüfung ermöglichte mir den Wechsel zur Zahnheilkunde. In diesem Fach legte ich Juli 1974 das Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer waren die
Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dehnicke,
Dimroth, Engelhardt, Haberich, Hennis, Hensel, Hering,
Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Koeke, Kühnel,
Niemeyer, Nöth, Oepen, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen,
Rosemann, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmid, Schmidt,
Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Scriba, Seidel,
Spröggel, Walcher, Wendt.

